

乙基4-側氧-2-苯基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸酯衍生物及其用於治療增生性疾病與感染性疾病之用途

本院覽號

03A-1080306

摘要

癌症抗藥性是目前癌症治療失敗的主因之一，因此發展新的治療策略或藥物去克服抗藥性是目前急需的課題。我們證明了乙基4-側氧-2-苯基-1,4-二氫喹啉-6-羧酸酯衍生物可以有效的抑制肺癌和乳癌的細胞增生跟腫瘤的生長並且有一個很好的治療安全性。這些化合物可以廣泛的對抗不同種類的癌細胞，並且可以直接靶向β微管蛋白的秋水仙素結合位，而導致細胞中微管結構分解、有絲分裂停滯並促使細胞凋亡。值得注意的是這些化合物可以克服臨床上微管靶向藥物所造成的抗藥性，其包括P糖蛋白造成的多重抗藥性和β微管蛋白變異。這些化合物具有巨大的潛力可以克服微管靶向藥物所造成的抗藥性。

技術優勢

1. 治療三陰性乳癌 (包含具有紫杉醇抗藥性的類型)
2. 治療微管靶向藥物所造成的抗藥性癌症，其包括P糖蛋白造成的多重抗藥性和β微管蛋白變異
3. 治療EGFR TKI抗藥性肺癌

Cell line	IC ₅₀ (nM)	Cell line	IC ₅₀ (nM)
Lung cancer		Head and Neck cancer	
A549	20 ± 0.98	SAS	78 ± 10.4
CL1-0	16 ± 2.48	OECM1	52 ± 1.94
PC9	17 ± 2.09	KB	37 ± 0.27
H1975	33 ± 4.86	Colon cancer	
Breast cancer		HCT116	50 ± 0.81
BT-549	33 ± 1.51	HT-29	48 ± 0.62
Hs578t	41 ± 2.87	Colon205	57 ± 5.17
MDA-MB-23	55 ± 6.83	SW620	35 ± 1.18
37T	34 ± 2.99	Prostate cancer	
82T	35 ± 0.67	Du-145	47 ± 1.28
Ovarian cancer		PC-3	45 ± 1.77
SKOV-3	50 ± 0.32	Leukemia	
IGR-OV1	84 ± 2.07	Molt4	38 ± 1.03
Ovar-3	28 ± 1.08	CCRF-CEM	45 ± 0.45
Normal cell line			
NBE	>10 μM	HFB	>10 μM

圖1.這些化合物可以廣泛的對抗不同種類的癌細胞，並且對正常細胞是低毒性的。

公告日期

2020-07-02

智財權狀態

美國臨時案已申請、美國US 11,638,705 B2已獲證、台灣(發明)I 757726已獲證、中國ZL 2020 1 0309494.7已獲證、美國US 12,109,207 B2已獲證

應用範圍

1. 乳癌小分子藥物
2. 肺癌小分子藥物
3. 其他癌症用藥

創作人

陳榮傑

Compound	KB	KBtax	RF ^a	KBvin	RF	CCRF-CEM	CEM/VBL	RF
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)		
AS1712	37 ± 0.27	30 ± 0.65	0.81	37 ± 0.77	1	45 ± 0.45	44 ± 0.98	0.97
RJ-LC-15-8	34 ± 0.39	30 ± 1.35	0.88	35 ± 0.88	1	20 ± 1.71	16 ± 0.52	0.8
Paclitaxel	10 ± 0.32	101 ± 5.52	10	708 ± 46.9	70	4 ± 0.02	857 ± 9.89	214
Vincristine	5 ± 0.31	49 ± 2.96	32	817 ± 47.4	163	3 ± 0.04	1320 ± 20.6	440
Ixabepilone	8 ± 0.37	35 ± 0.71	4.3	193 ± 24.2	24	3 ± 0.06	150 ± 6.59	50

^aRF, resistance factor (IC₅₀ in resistant cell line/IC₅₀ in parent cell line).

圖2.這些化合物可以治療P糖蛋白所造成的多重抗藥性癌症。